



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 275 224
A2

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 88490052.2

⑮ Int. Cl.4: C 07 F 9/10

⑭ Date de dépôt: 11.01.88

C 07 H 17/065, A 61 K 31/70,
A 61 K 31/685, A 61 K 7/48

⑯ Priorité: 14.01.87 IT 1908487

⑯ Demandeur: INDENA S.p.A.

⑰ Date de publication de la demande:
20.07.88 Bulletin 88/29

Via Ripamonti, 99
I-20141 Milano (IT)

⑱ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

SANOFI
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

⑲ Inventeur: Bombardelli, Ezio
22 Via Valdi Sole
Milan (IT)

Sabadie, Michel
Rue de la Fontaine Saint Germain
27500 Bernay (FR)

⑳ Mandataire: Le Guen, Gérard et al
CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cédex 09 (FR)

㉑ Complexes phospholipidiques d'extraits de *Vitis vinifera*, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

㉒ Complexes résultant de la réaction de phospholipides de synthèse ou d'origine végétale ou animale avec des flavonoïdes extraits de *Vitis vinifera*, leur application en thérapeutique et en cosmétique.

EP 0 275 224 A2

BEST AVAILABLE COPY

Best Available Copy

Description

Complexes phospholipidiques d'extraits de *Vitis vinifera*, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

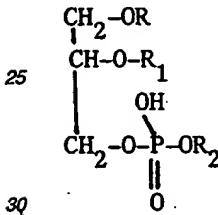
La présente invention concerne des complexes de phospholipides et d'extraits de *Vitis vinifera*, leur procédé de préparation et des compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

Les extraits de *Vitis vinifera* qui peuvent être obtenus à partir des graines de la plante comme décrit dans les brevets GB-A-1541469 et FR-A-2092743, sont constitués d'un mélange de polyphénols dont, généralement, la (-) épicatechine, les proanthocyanidines B₁ et B₂, la (+) catéchine et leurs dérivés de polymérisation, connus sous le nom d'oligomères procyanidoliques (dénomination commune française) et flavanoliques.

Les extraits de *Vitis Vinifera* sont actuellement utilisés en thérapeutique humaine principalement dans le traitement des maladies hépatiques, vasculaires ou en ophtalmologie.

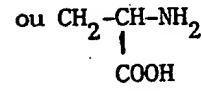
Le mécanisme d'action pharmacologique de ces dérivés flavoniques, et spécialement des flavonoïdes catéchiques, semble lié principalement à leur activité antioxydante et de pièges de radicaux libres, qui se manifeste par leur action sur les processus de peroxydation lipidique, leur effet stabilisant des membranes et leur action sur la chaîne prostaglandinique, ainsi que par leur interaction avec les systèmes enzymatiques humoraux et tissulaires.

On a maintenant trouvé que les dérivés flavoniques présents dans les extraits de *Vitis Vinifera* forment avec des phospholipides naturels ou synthétiques des complexes aux propriétés pharmacologiques avantageuses et un premier objet de l'invention est constitué des complexes formés par réaction avec l'extrait de *Vitis vinifera* de phospholipides, d'origine végétale, animale ou synthétique, qui répondent à la formule générale :



dans laquelle R et R₁ identiques ou différents représentent les groupes acyles des acides gras naturels tels que les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, et linolénique tandis que OR₂ dérive d'un aminoalcool aliphatique de formule R₂OH, tel que R₂ représente CH₂-CH₂-N⁺(CH₃)₃ ; CH₂-CH₂-NH₂ ;

35



40

Les phospholipides préférés sont la lécithine de soja ou d'oeuf, les phospholipides de cervelle et de peau de bœuf ou de porc et les phosphatidylcholines, phosphatidylserines et phosphatidyléthanolamines, dont les groupes esters dérivent des acides gras précédemment cités.

45 Dans les complexes selon l'invention, le rapport du nombre de molécules de phospholipide à celui de flavonoïde et en général compris entre 0,5 et 3 et de préférence de 1.

Les complexes sont préparés par action des phospholipides sur les extraits flavoniques dans un solvant inerte ; on fait, en général, réagir de 1 à 3 parties en poids de phospholipide par partie d'extrait ; les complexes solubles sont isolés par évaporation du solvant sous vide, par lyophilisation ou après précipitation par addition d'un non solvant dans le milieu de préparation.

50 Les flavonoïdes sont en général insolubles dans les solvants apolaires et aprotiques comme les solvants chlorés CHCl₃ et CH₂Cl₂, tandis que les complexes le sont, du fait de leur caractère lipophile ; par contre, les complexes sont, décomposés dans les solvants à forte constante diélectrique comme le diméthylsulfoxyde et les alcools.

55 La formation de complexe entre les molécules de phospholipides et celles des flavonoïdes a été confirmée tout d'abord par l'étude des spectres RMN du proton, du carbone 13 et du phosphore 31 de complexes de produits purs préparés à partir de certains des flavonoïdes présents dans l'extrait de *Vitis vinifera* et notamment avec la (+) catéchine, la (-) épicatechine et la proanthocyanidine B₁ sur lesquels on a fait réagir de la phosphatidylcholine de soja ou la distearoylphosphatidylcholine. Dans le spectre RMN¹-H du complexe, on n'observe plus les rales des protons de la molécule du flavonoïde contrairement à celles des protons de la partie lipidique et le massif des protons des méthyles du groupe N(CH₃)₃ de la choline est élargi par rapport au massif du produit pur. Les temps de relaxation des noyaux principalement concernés par la formation du complexe sont diminués jusqu'à faire disparaître sur le spectre RMN¹³C tous les signaux du flavonoïde et des

60

groupes choline et glycéryle du phospholipide. Enfin, la rale du phosphore est élargie et déplacée sur le spectre du ^{31}P .

Les médicaments comprenant ce complexe sont un autre objet de l'invention. En effet, les complexes de l'invention présentent, comme les oligomères flavanoliques de départ, une activité protectrice vasculaire ; notamment ils diminuent la perméabilité et la fragilité capillaire, comme le montrent les résultats obtenus dans l'essai de la perméabilité capillaire à l'histamine chez le rat, dont la méthodologie a été décrite par K. UDAKA et Col. dans : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, p 1384 (1970) ; cette activité est supérieure à celle des oligomères de départ.

Les complexes ont par ailleurs, lorsqu'ils sont administrés par voie locale, une activité antioedématueuse et cicatrisante que ne présentent pas les oligomères flavanoliques à partir desquels ils sont préparés. Cette activité est mise en évidence par le test d'inhibition de l'œdème à l'huile de croton dont la méthodologie est décrite par Tubaro et Coll. dans Agents and Actions 17 3/4 p. 347 -349 (1985).

Les médicaments de l'invention peuvent être utilisés sous une forme convenant pour l'administration par voie orale telle que comprimé, gélule ou pilule, pour le traitement des insuffisances veinolymphatiques telles que jambes lourdes, crampes, douleurs, paresthésies, œdèmes, ou pour le traitement des troubles de la circulation rétinienne et/ou choroidienne ; ils seront administrés en règle générale à raison de 5 mg à 250 mg par jour, selon la nature et l'importance des troubles à traiter.

les médicaments pour l'administration locale, se présenteront sous forme de crème contenant de 0,1 à 10 % en poids de principe actif qui pourra être appliquée une ou plusieurs fois par jour, sur la peau saine pour le traitement des jambes lourdes, des crampes et œdèmes notamment des membres inférieurs, ou sur les plaies pour favoriser leur cicatrisation ou encore en cas d'éruption cutanée pour diminuer l'œdème.

Les compositions cosmétiques comprenant des complexes de phospholipides et des flavonoïdes des extraits de *Vitis vinifera* sont un autre objet de l'invention. Les complexes du fait de leurs propriétés antioxydantes, de capteurs de radicaux libres, de protection des lipides cutanés diminuent les atteintes des agents agressifs pour la peau et ralentissent son vieillissement.

Ils sont introduits avantageusement dans les produits de protection solaire, à utiliser avant ou après l'exposition au soleil, dans les produits de protection journalière, du type crème de jour ou base de maquillage, ou encore dans les produits de maquillage tels que les fonds de teint, les fards à joues ou à paupières, et les rouges et brillants à lèvres.

En outre, du fait de leur activité protectrice des microcapillaires cutanés, ils sont avantageusement introduits dans les produits anti-couperose.

En général, les complexes selon l'invention sont introduits dans les compositions cosmétiques à raison de 0,01 % à 1 % en poids.

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de mise en œuvre de l'invention ainsi que la préparation des complexes de (+) catéchine, de (-) épicatechine et de proanthocyanidine B, utilisés dans l'étude de résonnance magnétique nucléaire.

a) complexe de (+) catéchine et de distearoylphosphatidylcholine :

une suspension de 2,9 g de (+) catéchine et 8 g de distearoylphosphatidylcholine dans 50 ml de chlorure de méthylène est maintenue à la température de reflux du solvant jusqu'à solubilisation totale.

Après concentration, le résidu est introduit dans 150 ml de n-hexane où le complexe précipite. On obtient ainsi 10,5 g de produit blanc, de point de fusion 159-160 °C et dont l'absorption UV à 280 nm dans CH_3OH est $E_{1\%} = 39,4$. Sur le spectre RMN- 1H , les rales des protons aromatiques entre 7 et 5,5 et celle des protons aliphatiques entre 2,3 et 4,8 et entre 3,9 et 4,6 (H sur les carbones porteurs de O) et vers 3,4 (H sur les $N(CH_3)_3$) ont disparu.

b) complexe de la (-) épicatechine et de la phosphatidylcholine de soja.

Une solution de 2,9 g de (-) épicatechine et 7,8 g de phosphatidylcholine de soja à 95 %, commercialisée sous la marque LIPOID S 100, dans 30 ml de dioxane est lyophilisée (?) pour donner 10,6 g d'un produit ayant un point de fusion de 170-172 °C et $E_{1\%} = 40,7$ à 280 nm (CH_3OH). Sur le spectre RMN- 1H dans $CHCl_3$, on observe des signaux non résolus entre 6,7-6,9 ; 5,1-5,3 ; 3,8-4,4 ; 2,6-3,1 ppm et ceux des protons oléfiniques à 5,2 ppm.

c) complexe de proanthocyanidine B₁, et de phosphatidylcholine de soja

Une solution de 5,8 g de proanthocyanidine B₁ et de 7,8 g de phosphatidylcholine de soja à 95 %, dans 100 ml d'un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol 9/1 (V/V) est amenée à sec et le résidu redissous dans le chlorure de méthylène. La solution est alors concentrée jusqu'à 30 ml et versée dans 150 ml de n-hexane ; le précipité apparu, est isolé et séché sous vide à 60 °C.

On obtient ainsi 13,1 g d'un complexe de point de fusion 128-129 °C et $E_{1\%} = 75$ à 280 nm dans CH_3OH .

Sur le spectre RMN- 1H , dans $CDCl_3$, on observe de larges bandes non résolues entre 6,7-6,9 ; 5,1-5,3 et les rales des protons oléfiniques à 5,2 ppm, ceux des méthylènes entre 1,5 et 1,1 et des méthyles à 0,9 ppm.

EXEMPLE 1 : Complexes d'un extrait purifié d'oligomères procyanoïdioliques de *Vitis vinifera* avec la phosphatidylcholine de soja.

L'extrait est préparé comme décrit dans FR-A-2092743

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

10 g de cet extrait et 15 g de phosphatidylcholine de soja à 95 % sont dissous dans 250 ml de chlorure de méthylène contenant 5 % en volume de méthanol. Le solvant est évaporé jusqu'à l'obtention d'un résidu pâteux qui est dissous dans 300 ml de chlorure de méthylène. La solution est ensuite concentrée sous pression ordinaire, jusqu'à 50 ml et versée dans 300 ml de n-hexane.

5 Le précipité apparu est isolé et séché 24 heures sous vide à 60°C. On obtient 23 g d'un complexe, de point de fusion 105°C soluble dans les solvants apolaires. Sur le spectre RMN-1H, on observe un massif entre 6,7 et 7 ppm, la raie des protons oléfiniques à 5,2 ppm, celle du méthylène entre 1,5 et 1,1 ppm et celle des méthyles à 0,9 ppm.

Dans le tableau I sont indiqués les résultats du test de la perméabilité capillaire à l'histamine :

10

TABLEAU I

15

20

25

30

35

PRODUIT	NOMBRE D'ANIMAUX	DOSE	% D'INHIBITION
(témoin)	8		
Oligomères procyanidoliques	8	50	- 16,81
	8	100	- 22,05
	8	200	- 22,44
Complexe	8	50	- 23,51
	8	100	- 26,96
	8	200	- 30,69

Dans le tableau II sont reportés les résultats du test de l'oedème à l'huile de croton ; les produits ont été déposés sur la peau.

40

TABLEAU II

45

50

55

60

65

PRODUIT	DOSE mg	NOMBRE ANIMAUX	OEDEME mg	inhibition %
(témoin)	-	8	5,3 ± 0,5	
oligomères	300	8	4,7 ± 0,9	16
complexes	750	8	2,6 ± 0,4	54

Exemple 2 : Complexes des oligomères procyanidoliques et de la distearoylphosphatidylcholine.

On introduit 3,2 g d'oligomères et 7,9 g de L-alpha-distearoylphosphatidylcholine à 99 % dans 50 ml d'un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol 95/5 (V/V) ; après solubilisation la solution est concentrée et traitée comme décrit à l'exemple 1. On obtient ainsi 10,5 g de complexe de point de fusion 128,5°C.

Spectre RMN - ^1H (CKCl₃) :

Disparition des raies entre 6,4-7 ppm et de celles entre 8,7-9,2 ppm ; atténuation des signaux des méthylènes entre 1,5 et 1,1 ppm et élargissement du massif des N-CH₃ à 3,3 ppm.

Exemple 3 : complexes d'un extrait de *Vitis Vinifera* avec un mélange naturel de phospholipides de soja.

On introduit dans 200 ml de dioxane, 10 g d'un extrait de *Vitis Vinifera* enrichi en oligomères procyanidoliques et 20 g d'un mélange naturel de phospholipides de soja à 97 % qui contient 30 % de phosphatidylcholine, 20 % de phosphatidyléthanolamine, 6 % de phosphatidylinositol et d'autres phospholipides.

La solution de dioxane est filtrée puis lyophilisée. On obtient ainsi 33,5 g de poudre beige claire, assez soluble dans les solvants chlorés et dont le spectre RMN- ^1H montre qu'il s'agit d'un complexe.

Exemple 4 : complexe d'un extrait de *Vitis Vinifera* avec des phospholipides de soja hydrogénés.

10 g d'extrait et 15 g de lécithine de soja hydrogénée, commercialisée par NATTERMAN sous la marque Phospholipar-R100-H sont introduits dans 50 ml d'acétone, et celle-ci est portée au reflux.

La solution est alors concentrée sous vide et on introduit 150 ml d'heptane sur le résidu pâteux.

Le précipité formé est isolé par filtration.

Ce complexe est beige clair.

Exemple 5 : Comprimés gastrorésistants d'un complexe de phosphatidylcholine de soja avec un extrait de *Vitis Vinifera*.

Des comprimés de 450 mg sont préparés de façon classique avec :

Complexe de l'exemple 1	250 mg	25
Cellulose microcristalline	118 mg	
Silice précipitée	3 mg	
Stearate de Mg	4 mg	30
Polymère anionique de l'acide méthacrylique et ses esters...	12 mg	
Talc	8 mg	
Carbonate Mg	8 mg	35
Amidon de maïs	5 mg	
Gomme arabique	159 mg	40

Exemple 6 : Crème pharmaceutique.

On prépare de façon classique 100 g d'une crème pour application locale avec :

Complexe de l'exemple 1	2 g	
Alcool cétylique	15 g	50
Myristate d'isopropyle	5 g	
Polymère carboxyvylique	1 g	
Laurylsarcosinate de sodium 3	3 g	55
Polysorbate 60	3 g	
p-hydroxybenzoates	0,2 g	
Parfum	0,2 g	60
Eau déminéralisée	q.s.p.	

Exemple 7 : Emulsion solaire protectrice.

On prépare de façon classique 100 g d'émulsion avec :

5	Huile végétale	1,0 g
	Huile minérale	1,8 g
	Alcools de lanoline	0,2 g
10	Gel de bentone de caprate et de caprylate de propylène glycol	5,0 g
	Alcool cétylique	1,7 g
15	Palmitate d'isopropyle	4,0 g
	Filtre UVB	2,0 g
	Filtre UVA	2,0 g
20	Alcool laurique polyoxyéthyléné	2,5 g
	Stéarate de sorbitan	2,5 g
	Stéarate de sorbitan polyoxyéthyléné	1,0 g
25	EDTA tétrasodique	0,1 g
	Carbopol	0,35 g
	Conservateurs dans butylèneglycol	5,0 g
30		
	Filtre UVB	2,0 g
	Filtre UVA	2,0 g
35	Alcool laurique polyoxyéthyléné	2,5 g
	Stéarate de sorbitan	2,5 g
	Stéarate de sorbitan polyoxyéthyléné	1,0 g
40	EDTA tétrasodique	0,1 g
	Carbopol	0,35 g
	Conservateurs dans butylèneglycol	5,0 g
45	Parfum	0,3 g
	Complexe de l'exemple 1	0,2 g
	Eau déminéralisée	70,35 g
50		

Exemple 8 : Gel solaire protecteur

55

60

65

cérésine	3,0 g	
cire de riz	3,0 g	
huile végétale	2,0 g	5
palmitate d'éthyl 2) hexyle	44,7 g	
gel de bentone de caprate et caprylate de propyléné		
glycol	40,5 g	10
beurre de karité	2,5 g	
filtre UVA et filtre UVB.....	2,0 g	
complexe de l'exemple 1	0,2 g	15
colorant	0,02 g	
silice	2 g	
parfum	0,08 g	20

<u>Exemple 9 : Crème de jour protectrice</u>		25
stéarine	1,75 g	
monostéarate de propyléneglycol	2,7 g	30
lanolate d'isopropyle	3,5 g	
gel de bentone de caprate et caprylate de propylène		
glycol	6,0 g	35
palmitate d'isopropyle	6,5 g	
huile de silicone	3,0 g	
stéarate de sorbitan	1,8 g	40
stéarate de sorbitan polyoxyéthylène	1,5 g	
alcool cétylique	0,6 g	
filtre UVA et filtre UVB.....	2,0 g	45
eau déminéralisée	64,55 g	
EDTA tétrasodique	0,1 g	
silicate d'Al	0,8 g	50
carboxyméthylcellulose	0,15 g	
propyléneglycol	4,0 g	
conservateurs	0,5 g	55
complexes de l'exemple 1	0,2 g	
parfum	0,35 g	

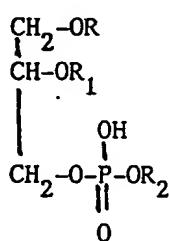
Revendications

5

1) Complexes de flavonoïdes extraits de *Vitis vinifera* et de phospholipides d'origine végétale, animale ou synthétique.

2) Complexes selon la revendication 1 caractérisés en ce que les phospholipides répondent à la formule :

10



20

dans laquelle R et R₁, identiques ou différents, représentent les groupes acyles des acides gras et R₂ représente le radical d'un amino alcool aliphatique.

25

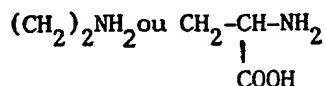
3) Complexes selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisés en ce que les acides gras sont choisis parmi les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, et linolénique.

30

4) Complexes selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que les phospholipides sont choisis parmi la lécithine de soja ou d'oeuf, les phospholipides de cervelle ou de peau de bovins ou de porcins.

35

5) Complexes selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que R₂ représente (CH₂)₂-N(CH₃)₃ ;



40

6) Complexes selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont obtenus par réaction de 1 à 3 parties en poids de phospholipide par partie d'extrait.

45

7) Procédé de préparation des complexes selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on fait réagir les phospholipides sur les flavonoïdes en solution dans un solvant et que l'on isole les complexes par évaporation du solvant, par précipitation par addition d'un non-solvant ou par lyophilisation.

50

8) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un complexe selon l'une des revendications 1 à 6.

55

9) Compositions cosmétiques pour application sur la peau ou les muqueuses contenant au moins un complexe selon l'une des revendications 1 à 6.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : Es.

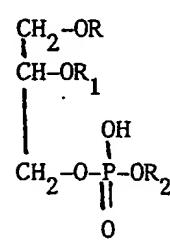
60

1) Procédé de préparation de complexes de flavonoïdes extraits de *Vitis vinifera* et de phospholipides d'origine végétale, animale ou synthétique, caractérisé en ce que l'on fait réagir les phospholipides sur les flavonoïdes en solution dans un solvant et que l'on isole les complexes par évaporation du solvant, par précipitation par addition d'un non-solvant ou par lyophilisation.

65

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les phospholipides répondent à la formule :

55



65

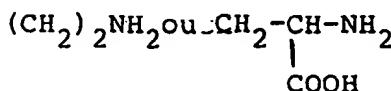
dans laquelle R et R₁, identiques ou différents, représentent les groupes acyles des acides gras et R₂

représente le radical d'un amino alcool aliphatique.

3) Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les acides gras sont choisis parmi les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, et linolénique.

4) Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que les phospholipides sont choisis parmi la lécithine de soja ou d'oeuf, les phospholipides de cervelle ou de peau de bovins ou de porcins.

5) Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que R₂ représente (CH₂)₂-N(CH₃)₃;



10

6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'un fait réagir de 1 à 3 parties en poids de phospholipide par partie d'extrait.

7) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un complexe tel que défini dans l'une des revendications 1 à 6, consistant à mettre le principe actif sous une forme pharmaceutiquement acceptable.

8) Procédé de préparation de compositions cosmétiques pour application sur la peau ou les muqueuses contenant au moins un complexe tel que défini dans les revendications 1 à 6, consistant à mettre le complexe sous une forme cosmétique appropriée.

9) Compositions cosmétiques pour application sur la peau et les muqueuses contenant au moins un complexe tel que défini dans l'une des revendications 1 à 6.

15

20

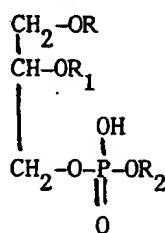
25

25

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1) Complexes de flavonoïdes extraits de *Vitis vinifera* et de phospholipides d'origine végétale, animale ou synthétique.

2) Complexes selon la revendication 1 caractérisés en ce que les phospholipides répondent à la formule :



35

40

dans laquelle R et R₁, identiques ou différents, représentent les groupes acyles des acides gras et R₂ représente le radical d'un amino alcool aliphatique.

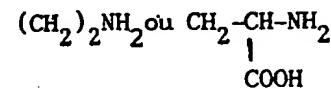
3) Complexes selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisés en ce que les acides gras sont choisis parmi les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, et linolénique.

4) Complexes selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que les phospholipides sont choisis parmi la lécithine de soja ou d'oeuf, les phospholipides de cervelle ou de peau de bovins ou de porcins.

5) Complexes selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que R₂ représente (CH₂)₂-N(CH₃)₃;

45

50



55

6) Complexes selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont obtenus par réaction de 1 à 3 parties en poids de phospholipide par partie d'extrait.

7) Procédé de préparation des complexes selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on fait réagir les phospholipides sur les flavonoïdes en solution dans un solvant et que l'on isole les complexes par évaporation du solvant, par précipitation par addition d'un non-solvant ou par lyophilisation.

8) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au

60

65

moins un complexe selon l'une des revendications 1 à 6, consistant à mettre le principe actif sous une forme pharmaceutiquement acceptable.

9) Compositions cosmétiques pour application sur la peau ou les puqueuses contenant au moins un complexe selon l'une des revendications 1 à 6.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.